

EFFICACY AND SAFETY OF TIRZEPATIDE FOR OBESITY MANAGEMENT IN NON-DIABETIC INDIVIDUALS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Ha Van Tan^{1*}, Vu Thi Tuong Van², Le Hong Khanh³,
Bui Thi Xuan Mai⁴, La Trong Quyen⁵, Tran Thu Phuong⁶

¹Spa Vitória, ²Bac Giang Rehabilitation Hospital, ³Novopharm Company Limited, ⁴Mbclinic,

⁵Hai Ba Trung Health Centre, ⁶Thanh Tri Health Centre

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 14/5/2025 Revised: 30/9/2025 Published: 30/9/2025 KEYWORDS Tirzepatide Obesity Overweight Systematic review Meta-analysis	Tirzepatide has emerged as a promising therapy for obesity management. This systematic review and meta-analysis evaluated its efficacy and safety in non-diabetic individuals with obesity. A comprehensive search of PubMed, Google Scholar, Cochrane, and ClinicalTrials.gov databases identified five randomized controlled trials meeting inclusion criteria. Data extraction and quality assessment were independently performed by six reviewers. The primary outcome was the mean difference (MD) in body weight, with a 95% confidence interval (CI). Statistical analyses were conducted using R software (version 4.4.2) with the meta and metafor packages. Pooled analysis showed a significantly greater weight reduction in the tirzepatide group compared to placebo (MD: -17.55 kg; 95% CI: -32.15 to -2.95; $p = 0.02$; $I^2 = 100\%$). High heterogeneity ($I^2 = 100\%$) suggests variability across studies, indicating the need for subgroup and sensitivity analyses. Despite this heterogeneity, findings support tirzepatide as an effective weight-loss option for non-diabetic individuals with obesity. Further research is necessary to evaluate long-term safety and identify subgroups that may benefit most.

HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA TIRZEPATIDE Ở BỆNH NHÂN BÉO PHÌ KHÔNG MẮC BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG: TỔNG QUAN HỆ THỐNG VÀ PHÂN TÍCH TỔNG HỢP

Hà Văn Tân^{1*}, Vũ Thị Tường Vân², Lê Hồng Khanh³,
Bùi Thị Xuân Mai⁴, Lê Trọng Quyen⁵, Trần Thu Phương⁶

¹Spa Vitória, ²Bệnh viện Phục hồi Chức năng tỉnh Bắc Giang, ³Công ty TNHH Novopharm, ⁴Mbclinic,

⁵Trung tâm Y tế quận Hai Bà Trưng, ⁶Trung tâm Y tế huyện Thanh Trì

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 14/5/2025 Ngày hoàn thiện: 30/9/2025 Ngày đăng: 30/9/2025 TỪ KHÓA Tirzepatide Béo phì Thừa cân Tổng quan hệ thống Phân tích tổng hợp	Tirzepatide đang nổi lên như một liệu pháp đầy hứa hẹn trong quản lý béo phì. Bài tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp này đánh giá hiệu quả và tính an toàn của tirzepatide ở người béo phì không mắc đái tháo đường. Nghiên cứu tìm kiếm dữ liệu trên PubMed, Google Scholar, Cochrane và ClinicalTrials.gov, xác định 5 thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên đáp ứng tiêu chí lựa chọn. Quá trình trích xuất dữ liệu và đánh giá chất lượng được thực hiện độc lập bởi 6 nhà nghiên cứu. Kết quả chính là hiệu số trung bình (MD) về thay đổi cân nặng với khoảng tin cậy 95% (CI). Phân tích thống kê sử dụng phần mềm R (phiên bản 4.4.2) với các gói meta và metafor. Kết quả phân tích tổng hợp cho thấy nhóm sử dụng tirzepatide giảm cân đáng kể so với giả dược (MD: -17,55 kg; 95% CI: -32,15 đến -2,95; $p = 0,02$; $I^2 = 100\%$). Mặc dù có sự không đồng nhất cao ($I^2 = 100\%$), các bằng chứng chỉ ra rằng tirzepatide là liệu pháp hiệu quả trong giảm cân ở người béo phì không mắc đái tháo đường. Cần có thêm các nghiên cứu để đánh giá tính an toàn lâu dài và xác định nhóm bệnh nhân hưởng lợi tối ưu.

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.12801>

* Corresponding author. Email: bstanytn@gmail.com

1. Giới thiệu

Tỷ lệ tử vong và bệnh tật liên quan đến tình trạng thừa cân hoặc béo phì đã được biết đến trong y khoa từ hơn 2000 năm trước [1]. Thừa cân là khi chỉ số khối cơ thể (BMI) cao hơn phạm vi bình thường. Mặc dù không phải là hoàn hảo, nhưng chỉ số khối cơ thể (BMI được định nghĩa là cân nặng tính bằng ki-lô-gam chia cho chiều cao tính bằng mét bình phương) được chấp nhận rộng rãi để xác định mức cân nặng dưới chuẩn, mức cân nặng bình thường, thừa cân và béo phì. Thừa cân được định nghĩa với chỉ số BMI từ 25 đến 29,9 kg/m²; béo phì khi BMI ≥ 30 kg/m², và béo phì nghiêm trọng khi BMI ≥ 40 kg/m² [2]-[4]. Béo phì ở người trưởng thành có liên quan đến việc giảm đáng kể tuổi thọ, đặc biệt là ở những người bị béo phì khi còn trẻ (ví dụ: < 40 tuổi) [5]. Các nhà nghiên cứu cho rằng sự gia tăng ổn định về tuổi thọ trong hai thế kỷ qua có thể kết thúc do tình trạng béo phì đang ngày càng phổ biến [6]. Những người béo phì đồng thời có hút thuốc lá có tuổi thọ giảm đáng kể so với những người không béo phì có hút thuốc lá và những người béo phì không hút thuốc lá [7]. Trong phạm vi toàn thế giới, thường rất khó để so sánh trực tiếp về tỷ lệ béo phì giữa các quốc gia, do các phân loại không nhất quán được sử dụng trong bệnh béo phì. Ví dụ, các hiệp hội chuyên môn ở Nhật Bản và Hàn Quốc định nghĩa ngưỡng BMI cho bệnh béo phì là 25 kg/m². Điều này là do nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường và bệnh tim mạch tăng ở BMI thấp hơn ở những quốc gia này so với các quốc gia phương Tây [8], [9]. Tuy nhiên, theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2016, tỷ lệ béo phì toàn cầu (BMI ≥ 30 kg/m²) ở người trưởng thành chiếm khoảng 13%. Tỷ lệ này dao động từ < 10% ở nhiều quốc gia thuộc Châu Phi và Đông Nam Á, đến 20–40% ở Châu Âu và Châu Mỹ, và có thể vượt quá 40% tại một số quốc đảo ở Thái Bình Dương [10]. Liệu pháp được lý được khuyến cáo như một phương pháp điều trị hỗ trợ bên cạnh chế độ ăn uống và tập luyện ở những người có BMI ≥ 30 kg/m², hoặc > 27 kg/m² nếu có bệnh đi kèm liên quan đến béo phì [2], [11], [12]. Tirzepatide là chất chủ vận kép đầu tiên của thụ thể GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) và GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1), giúp giảm cân hiệu quả. Những nghiên cứu đơn lẻ gần đây cho thấy tirzepatide có hiệu quả trong việc giảm cân ở những người thừa cân, béo phì [13]. Tuy nhiên, hiệu quả tổng hợp của tirzepatide thông qua phân tích các nghiên cứu đơn lẻ vẫn chưa được làm rõ. Để đánh giá hiệu quả của tirzepatide trong giảm cân ở những người thừa cân, béo phì, nghiên cứu này được thực hiện với hai mục tiêu sau:

1. Đánh giá hiệu quả của tirzepatide trong giảm trọng lượng cơ thể ở những người béo phì không mắc bệnh đái tháo đường.
2. Đánh giá mức độ an toàn của tirzepatide trong giảm trọng lượng cơ thể ở những người béo phì không mắc bệnh đái tháo đường.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân béo phì không mắc bệnh đái tháo đường, được xác định theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) 2007 [3] với chỉ số khối cơ thể (BMI) ≥ 30 . Nghiên cứu này áp dụng phương pháp tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của tirzepatide. Chúng tôi tập trung vào các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) so sánh tirzepatide (liều 5, 10, 15 mg/tuần) với giả dược. Dữ liệu được thu thập từ các cơ sở dữ liệu khoa học bao gồm PubMed, Google Scholar, Cochrane và ClinicalTrials.gov, tuân theo hướng dẫn PRISMA 2020 [14]. Phạm vi nghiên cứu và câu hỏi chính - liệu tirzepatide có hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân béo phì không mắc đái tháo đường - được xác định dựa trên hướng dẫn chuẩn [15].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng phương pháp tổng quan hệ thống kết hợp phân tích tổng hợp. Chúng tôi thực hiện tìm kiếm có hệ thống trên các cơ sở dữ liệu PubMed, Google Scholar, Cochrane và ClinicalTrials.gov từ ngày 01/01/2012 đến ngày 03/04/2025. Từ khóa tìm kiếm bao gồm:

"tirzepatide", "obesity", "overweight", "non-diabetic" và "randomized controlled trial". Tiêu chí đưa vào gồm:

- Đối tượng: Bệnh nhân béo phì không mắc đái tháo đường ($BMI \geq 30$).
- Can thiệp: Tirzepatide liều 5, 10, hoặc 15 mg, tiêm dưới da mỗi tuần một lần trong suốt thời gian nghiên cứu. Cả 5 thử nghiệm lâm sàng được đưa vào phân tích đều sử dụng cùng một tần suất tiêm.
- So sánh: Nhóm giả dược.
- Thiết kế: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT).
- Kết quả: Báo cáo hiệu quả (giảm cân, giảm vòng eo) và tính an toàn. Các nghiên cứu không đáp ứng tiêu chí trên hoặc không có dữ liệu đầy đủ bị loại trừ.

2.3. Biến số và chỉ số nghiên cứu

Các biến số và chỉ số nghiên cứu được xác định như sau:

- *Kết quả chính*: Tỷ lệ bệnh nhân đạt mức giảm cân $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ và $\geq 20\%$ trọng lượng cơ thể so với ban đầu.
- *Kết quả phụ*:
 - Giảm vòng eo (cm).
 - Huyết áp tâm thu (SBP, mmHg) và huyết áp tâm trương (DBP, mmHg).
 - Chỉ số khối cơ thể ($BMI, kg/m^2$).
 - Glucose huyết tương lúc đói (FPG).
 - HbA1c (glycated haemoglobin).
 - Chất lượng cuộc sống, đo bằng thang SF-36 (Short Form-36).
- *Biến an toàn*: Tác dụng phụ liên quan đến tirzepatide, bao gồm buồn nôn, tiêu chảy, nôn mửa và các biến cố nghiêm trọng.

2.4. Tiêu chuẩn đánh giá chỉ số nghiên cứu

Các chỉ số nghiên cứu được đánh giá dựa trên các tiêu chuẩn sau:

- Béo phì: được xác định theo WHO 2007 [3] với $BMI \geq 30$.
- Hiệu quả:
 - Tỷ lệ giảm cân được đo bằng tỷ số nguy cơ (risk ratio, RR) với khoảng tin cậy 95%.
 - Các chỉ số như giảm vòng eo, SBP, DBP và BMI được đánh giá bằng sự khác biệt trung bình (mean difference, MD) với khoảng tin cậy 95%.
- Chất lượng nghiên cứu: Sử dụng công cụ RoB 2 [16] của Cochrane để đánh giá nguy cơ thiên lệch của các RCT, xem xét các khía cạnh như phân bổ ngẫu nhiên, che giấu phân bổ, và mù hóa.
- Ý nghĩa thống kê: Kết quả được coi là có ý nghĩa thống kê khi trị số $p < 0,05$.

2.5. Phương pháp thu thập số liệu

Quy trình thu thập số liệu bao gồm các bước:

1. *Tìm kiếm*: Sử dụng từ khóa và bộ lọc trên PubMed, Google Scholar, Cochrane và ClinicalTrials.gov để xác định các nghiên cứu liên quan từ ngày 01/01/2012 đến ngày 03/04/2025.
2. *Sàng lọc*: Sáu nhà đánh giá độc lập xem xét tiêu đề, tóm tắt và toàn văn các bài báo dựa trên tiêu chí đưa vào và loại trừ, tuân theo hướng dẫn PRISMA. Các bất đồng được giải quyết qua thảo luận.
3. *Trích xuất dữ liệu*: Dữ liệu được trích xuất bao gồm:
 - Đặc điểm nghiên cứu (tác giả, năm, số bệnh nhân, thời gian theo dõi 52-72 tuần).
 - Liều lượng tirzepatide (5, 10, 15 mg/tuần, tiêm dưới da).
 - Kết quả hiệu quả và an toàn.Sáu nhà đánh giá đối chiếu dữ liệu để đảm bảo tính chính xác. Quy trình được trình bày chi tiết trong Hình 1 (lưu đồ PRISMA).

2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu được xử lý theo các bước sau:

- **Phân tích tổng hợp:** Sử dụng mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên (random-effects model) để tính tỷ số nguy cơ (RR) và sự khác biệt trung bình (MD) với khoảng tin cậy 95%, thông qua các gói phần mềm meta và metafor trong R.

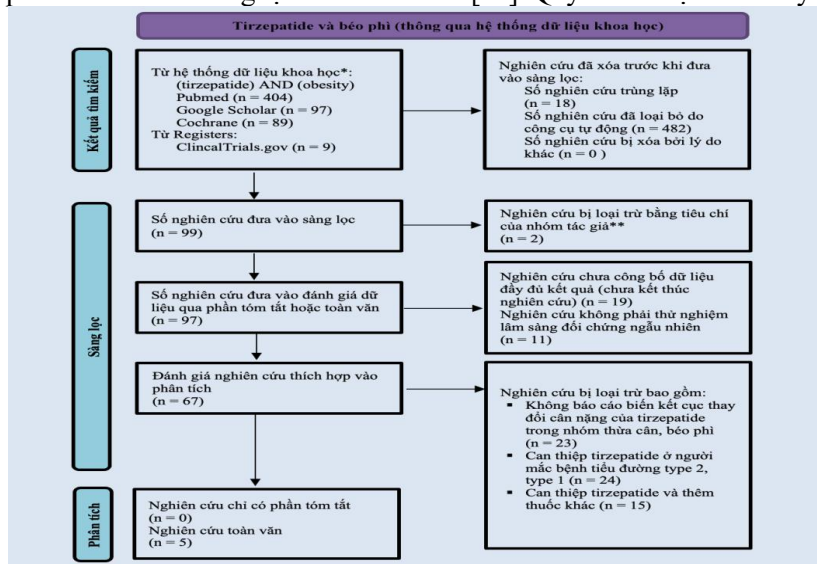
- **Đánh giá không đồng nhất:** Chỉ số I^2 được sử dụng để đánh giá sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu; $I^2 > 50\%$ cho thấy mức độ không đồng nhất cao, phù hợp với mô hình random-effects.

- **Trình bày kết quả:** Kết quả chính và phụ được tổng hợp trong Bảng 2 (các hiệu quả khác của tirzepatide) và Hình 2 (biểu đồ rừng) [17], với trị số p để đánh giá ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Tìm kiếm và lựa chọn nghiên cứu

Từ 599 nghiên cứu, 5 RCT mù đôi ($n = 4013$) so sánh tirzepatide (5, 10, 15 mg/tuần) với giả dược được đưa vào phân tích sau khi sàng lọc theo PRISMA [14]. Quy trình được trình bày ở Hình 1.



Hình 1. Quy trình tìm kiếm, sàng lọc, đánh giá nghiên cứu để đưa vào phân tích theo sơ đồ PRISMA [14]

Ghi chú: * Kết quả tìm kiếm ở hệ thống thư viện khoa học

** Đánh giá nghiên cứu bởi nhóm nghiên cứu, không sử dụng công cụ tự động

3.2. Đặc điểm nghiên cứu

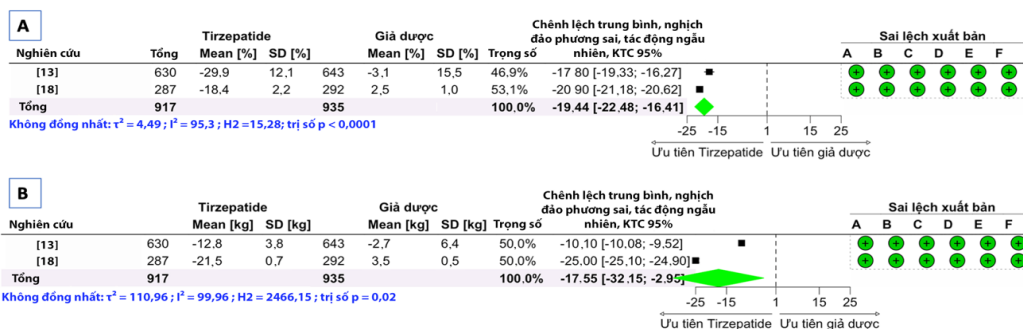
Bảng 1. Tirzepatide và bệnh béo phì

Tài liệu tham khảo	Nhóm can thiệp	N	Thời gian
[13]	Tirzepatide 5–15 mg/tuần; Giả dược	2539	72 tuần
[18]	Tirzepatide 5–15 mg/tuần; Giả dược	579	72 tuần
[19]	Tirzepatide 5–15 mg/tuần; Giả dược	670	52 tuần
[20]	Tirzepatide 5–15 mg/tuần; Giả dược	225	72 tuần
[21]	Tirzepatide 5–15 mg/tuần; Giả dược	210	52 tuần

Năm RCT bao gồm 4013 người trưởng thành (tuổi trung bình 34,7–52,3), kéo dài 52–72 tuần. Chỉ tiết liều lượng và đặc điểm được tóm tắt trong Bảng 1. Chất lượng nghiên cứu cao theo RoB 2 [16].

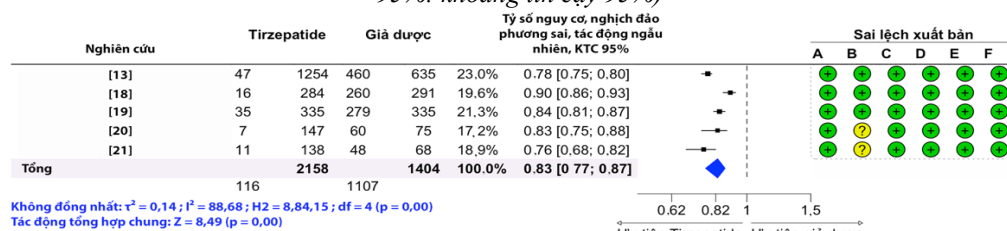
3.3. Hiệu quả của tirzepatide trong điều trị bệnh béo phì

Hình 2 cho thấy nhóm can thiệp tirzepatide có sự thay đổi trọng lượng cơ thể cao hơn nhóm giả dược (MD: -17,55 kg; khoảng tin cậy 95% dao động từ -32,15 đến -2,95; $p = 0,02$; $I^2 = 100\%$). Kết quả có ý nghĩa thống kê ($p = 0,02$).



Hình 2. Biểu đồ rừng (forest plot) bằng mô hình random-effects**

(Ghi chú: **Random-effects: mô hình ảnh hưởng biến thiên, Mean: trung bình, SD: độ lệch chuẩn, KTC 95%: khoảng tin cậy 95%)



Hình 3. Biểu đồ rừng (forest plot) bằng mô hình random-effects**

(Ghi chú: **Random-effects: mô hình ảnh hưởng biến thiên, KTC 95%: khoảng tin cậy 95%)

Hình 3 cho thấy tỷ số nguy cơ của 5 nghiên cứu là 0,83 (khoảng tin cậy 95% dao động từ 0,77 đến 0,87) (trị số $p < 0,00001$).

Bảng 2. Một số hiệu quả khác của tirzepatide

Cỡ mẫu					
Kết quả	Tirzepatide	Già được	I ² (%)	PES, MD (95% CI)*	Trị số p
Giảm $\geq 5\%$ BW [#]	2781	1440	93,61	0,80 (0,74; 0,86)	< 0,00001
Giảm $\geq 10\%$ BW ^γ	2634	1329	96,49	0,85 (0,78; 0,90)	< 0,00001
Giảm $\geq 15\%$ BW ^γ	2634	1329	93,84	0,92 (0,86; 0,96)	< 0,00001
Giảm $\geq 20\%$ BW ^{\$}	2496	1261	90,95	0,97 (0,92; 0,99)	< 0,00001
Giảm vòng eo [#]	2754	1388	92,52	-13,85 (-15,72; -11,99)	< 0,00001
SBP (mmHg) [#]	2756	1388	97,99	-8,4 (-13,90; -2,92)	< 0,00001
DBP (mmHg) [#]	2756	1388	94,45	-7,0 (-9,56; -4,45)	< 0,00001
BMI (kg/m ²) [#]	2755	1389	96,50	-6,35 (-7,36; -5,34)	< 0,00001
HbA1c (%) [#]	2635	1312	94,08	-0,44 (-0,51; -0,37)	< 0,00001
FPG (mg/dL) [#]	2585	1289	99,99	-19,82 (-36,79; -2,85)	< 0,00001
TC (mg/dL) ^γ	2506	1198	95,80	-4,95 (-8,47; -1,43)	< 0,00001
LDL-C (mg/dL) ^γ	2437	1161	95,19	-6,22 (-11,20; -1,24)	< 0,00001
non-HDL-C (mg/dL) ^γ	2448	1166	97,21	5,49 (0,42; 10,56)	< 0,00001
VLDL-C (mg/dL) ^γ	2435	1156	99,07	-16,82 (-28,77; -4,87)	< 0,00001
TG (mg/dL) [#]	2571	1231	98,46	-23,29 (-34,68; -11,89)	< 0,00001
FFA (mmol/L) ^{\$}	2142	888	94,48	-9,58 (-20,15; 0,99)	< 0,00001
insulin đói (mIU/L) [#]	2576	1231	99,55	-21,72 (-38,5; -4,89)	< 0,00001
Thế chất SF-36 [#]	1858	1031	73,97	2,08 (1,36; 2,81)	< 0,00001

Ghi chú: * PES = pooled effect size; MD (95% CI) = mean difference (khoảng tin cậy 95%)

= 5 thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên; γ = 4 thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên; \$ = 3 thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên; BW = trọng lượng cơ thể;

SBP = huyết áp tâm thu; DBP = huyết áp tâm trương; FFA = free fatty acid; FPG = glucose huyết tương tĩnh mạch đói; HbA1c = glycated haemoglobin; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SF-36 = Short Form-36; TC = total cholesterol; TG = triglyceride; VLDL-C = very-low-density lipoprotein cholesterol.

Bảng 2 cho thấy các hiệu quả khác của tirzepatide đều có ý nghĩa thống kê (trị số $p < 0,00001$). Chỉ số I^2 (biểu thị lượng biến thiên trong quy mô hiệu ứng giữa các nghiên cứu) thấp nhất thuộc về thể chất SF-36 với 73,97%, cao nhất 99,99% thuộc về FPG (mg/dL)[#]. Còn lại chỉ số I^2 đều lớn hơn 75%.

3.4. Một số tác dụng phụ của tirzepatide trong điều trị bệnh béo phì

Bảng 3. Một số tác dụng phụ của tirzepatide trong điều trị bệnh béo phì

Tác dụng phụ	Cỡ mẫu		I^2 (%)	PES, MD (95% CI) [*]	Trị số p
	Tirzepatide	Giả dược			
Tử vong (5 RCT)	2809	1414	0	0,42 (0,25; 0,62)	0,99
Nghiêm trọng (5 RCT)	2809	1414	0	0,49 (0,44; 0,54)	0,84
Rối loạn dạ dày ruột (5 RCT)	2809	1414	0	0,58 (0,44; 0,72)	0,67
Rối loạn gan mật (4 RCT)	2659	1339	0	0,57 (0,42; 0,70)	0,79
Tim mạch (5 RCT)	2809	1414	0	0,43 (0,24; 0,64)	0,86
Tai mũi họng (2 RCT)	2046	718	0	0,44 (0,14; 0,78)	0,87
Rối loạn thần kinh hệ thống (3 RCT)	2372	1047	0	0,40 (0,23; 0,60)	0,93

Bảng 3 cho thấy cả 5 RCT báo cáo có trường hợp bệnh nhân tử vong, có tác dụng phụ nghiêm trọng, có tác dụng phụ đối với dạ dày ruột và tim mạch. Chỉ có 2 RCT báo cáo tác dụng phụ đối với tai mũi họng. Có 3 RCT báo cáo tác dụng phụ trong rối loạn thần kinh hệ thống. Tuy nhiên, khi đưa vào phân tích tổng hợp, chưa có mối liên quan giữa các tác dụng phụ này với tirzepatide (trị số $p > 0,05$).

3.5. Thảo luận

Cả 5 thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (RCT) được đưa vào phân tích đều có chất lượng cao. Với tổng số 4013 bệnh nhân, sau khi được đưa vào phân tích tổng hợp, kết quả cho thấy nhóm can thiệp tirzepatide có sự thay đổi trọng lượng cơ thể cao hơn nhóm giả dược (MD: -17,55 kg; khoảng tin cậy 95% dao động từ -32,15 đến -2,95; $p = 0,02$; $I^2 = 100\%$). Khi phân tích tổng hợp theo tỷ lệ phần trăm thay đổi trọng lượng cơ thể, cho thấy tỷ số nguy cơ của 5 nghiên cứu là 0,83 (khoảng tin cậy 95% dao động từ 0,77 đến 0,87). Sự khác biệt này trong phân tích nhóm đều cho thấy có ý nghĩa thống kê (vì RR không vượt qua mốc 1). Nói cách khác, điều trị bằng tirzepatide có hiệu quả làm giảm trọng lượng ở bệnh nhân béo phì 17%. Tính không đồng nhất giữa các nghiên cứu gốc được đánh giá bằng chỉ số I^2 (biểu thị lượng biến thiên trong quy mô hiệu ứng giữa các nghiên cứu), và được trình bày dưới dạng biểu đồ rừng (forest plot) với các mức độ không đồng nhất 25%, 50%, 75% lần lượt để biểu thị tính không đồng nhất thấp, trung bình và cao [17]. Đối với kết quả chính về thay đổi trọng lượng cơ thể của tirzepatide, chỉ số $I^2 > 75\%$. Điều này cho thấy, mức độ không đồng nhất cao của 5 nghiên cứu đưa vào phân tích. Chỉ số I^2 đối với các tác dụng phụ của 5 RCT đều bằng 0. Điều này cho thấy mức độ không đồng nhất thấp của 5 nghiên cứu đưa vào phân tích. Tuy nhiên, mối liên quan giữa các tác dụng phụ và tirzepatide chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này có thể được lý giải bởi số lượng đối tượng gặp các tác dụng phụ này so với cỡ mẫu tham gia nghiên cứu là còn thấp. Tuy nhiên, cũng phù hợp và ủng hộ thực tế lâm sàng sử dụng tirzepatide trong điều trị béo phì. Mặc dù vậy, nghiên cứu của chúng tôi chỉ dừng lại ở tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp (meta-analysis). Chưa đủ điều kiện phân tích sâu hơn theo mô hình hồi quy meta (meta-regression) [22].

4. Kết luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy Tirzepatide có hiệu quả và an toàn trong việc làm thay đổi trọng lượng cơ thể (MD: -17,55 kg; khoảng tin cậy 95% dao động từ -32,15 đến -2,95; $p = 0,02$; $I^2 = 100\%$). Kết quả có ý nghĩa thống kê ($p = 0,02$). Các tác dụng phụ của tirzepatide đa dạng nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả này có thể được tích hợp vào các hướng dẫn lâm sàng quốc gia và quốc tế về quản lý béo phì, khuyến cáo sử dụng tirzepatide như liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn uống và tập luyện ở bệnh nhân không đái tháo đường với BMI ≥ 30 kg/m². Trong thực tiễn Việt Nam, có thể áp dụng tại các trung tâm y tế và spa chuyên về phục hồi chức năng, kết hợp với theo dõi chặt chẽ tác dụng phụ. Ngoài ra, cần đánh giá chi phí - hiệu quả để mở rộng tiếp cận, đặc biệt trong bối cảnh tỷ lệ béo phì toàn cầu tăng cao, và sử dụng dữ liệu này để hỗ trợ các chương trình phòng ngừa cộng đồng, giảm gánh nặng bệnh tật liên quan đến béo phì.

Các nghiên cứu tương lai nên tập trung vào giảm tử vong và cải thiện chất lượng cuộc sống lâu dài, như trong các thử nghiệm đang diễn ra về giảm biến cố tim mạch và tử vong ở người béo phì. Cần thực hiện các nghiên cứu dài hạn hơn (trên 72 tuần) để đánh giá tính an toàn lâu dài của tirzepatide, bao gồm nguy cơ ung thư, rối loạn tim mạch và duy trì hiệu quả giảm cân sau khi ngừng thuốc. Ngoài ra, nên tiến hành phân tích phân nhóm (subgroup analysis) chi tiết hơn để giảm mức độ không đồng nhất cao ($I^2 = 100\%$), chẳng hạn theo liều lượng (5, 10, 15 mg), nhóm tuổi, giới tính, dân tộc (ví dụ: tập trung vào dân số châu Á như Việt Nam, nơi ngưỡng BMI cho béo phì có thể khác biệt) và các tình trạng đồng mắc. Các nghiên cứu so sánh trực tiếp với các thuốc khác như semaglutide sẽ giúp làm rõ lợi ích tương đối. Đồng thời, cần mở rộng nghiên cứu về cơ chế tác động đến hành vi ăn uống (ingestive behavior) và lợi ích cardiometabolic, cũng như các thử nghiệm thực tế (real-world studies) để xác nhận hiệu quả ngoài môi trường lâm sàng kiểm soát.

Các công thức tirzepatide mới, như dạng uống hoặc kết hợp với các chất chủ vận khác để tăng cường hiệu quả và giảm tác dụng phụ tiêu hóa cũng cần được phát triển. Các nghiên cứu về liều lượng tối ưu hóa (dose-response) có thể dẫn đến việc điều chỉnh hướng dẫn sử dụng, đặc biệt cho các nhóm bệnh nhân cụ thể. Ngoài ra, cần đầu tư vào các thử nghiệm giai đoạn 4 (post-marketing) để theo dõi hiệu quả và an toàn trong dân số đa dạng, bao gồm cả các quốc gia đang phát triển như Việt Nam, nơi tỷ lệ béo phì đang tăng nhanh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] G. A. Bray, *The Battle of the Bulge: A History of Obesity Research*. Dorrance Publishing Company, 2007.
- [2] M. D. Jensen *et al.*, "2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society," *Circulation*, vol. 129, no. 25, Suppl. 2, pp. S102–S138, Jun. 2014, doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
- [3] World Health Organization, "WHO Discussion Paper: Draft recommendations for the prevention and management of obesity over the life course, including potential targets," 2021. [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/m/item/who-discussion-paper-draft-recommendations-for-the-prevention-and-management-of-obesity-over-the-life-course-including-potential-targets>. [Accessed Apr. 03, 2025].
- [4] P. G. Kopelman, "Obesity as a medical problem," *Nature*, vol. 404, no. 6778, pp. 635–643, Apr. 2000, doi: 10.1038/35007508.
- [5] S. A. Grover *et al.*, "Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 3, no. 2, pp. 114–122, Feb. 2015, doi: 10.1016/S2213-8587(14)70229-3.
- [6] S. J. Olshansky *et al.*, "A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century," *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 11, pp. 1138–1145, Mar. 2005, doi: 10.1056/NEJMs043743.
- [7] A. Peeters *et al.*, "Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: A life-table analysis," *Ann. Intern. Med.*, vol. 138, no. 1, pp. 24–32, Jan. 2003, doi: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00008.
- [8] Examination Committee of Criteria for "Obesity Disease" in Japan and Japan Society for the Study of Obesity, "New criteria for 'obesity disease' in Japan," *Circ. J.*, vol. 66, no. 11, pp. 987–992, Nov. 2002, doi: 10.1253/circj.66.987.
- [9] B.-Y. Kim *et al.*, "2020 Korean Society for the Study of Obesity Guidelines for the Management of Obesity in Korea," *J. Obes. Metab. Syndr.*, vol. 30, no. 2, pp. 81–92, Jun. 2021, doi: 10.7570/jomes21022.
- [10] World Health Organization, "Obesity and overweight," 2025. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [Accessed Apr. 03, 2025].
- [11] W. T. Garvey, J. I. Mechanick, E. M. Brett, A. J. Garber, D. L. Hurley, A. M. Jastreboff, K. Nadolsky, R. Pessah-Pollack, and R. Plodkowski, "Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines," "American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology

- comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity,” *Endocr Pract.*, vol. 22, suppl. 3, pp. 1–203, 2016. [Online]. Available: [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(20\)44630-0/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)44630-0/fulltext). [Accessed Apr. 03, 2025].
- [12] AGA Clinical Guidelines Committee, E. Grunvald, R. Shah, R. Hernaez, A. K. Chandar, O. Pickett-Blakely, L. M. Teigen, T. Harindhanavudhi, S. Sultan, S. Singh, and P. Davitkov, “AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity,” *Gastroenterology*, vol. 163, no. 5, pp. 1198–1225, 2022. [Online]. Available: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(22\)01026-5/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(22)01026-5/fulltext). [Accessed Apr. 03, 2025].
- [13] A. M. Jastreboff *et al.*, “Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 387, no. 3, pp. 205–216, Jul. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
- [14] M. J. Page *et al.*, “The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews,” *BMJ*, vol. 372, Mar. 2021, Art. no. n71, doi: 10.1136/bmj.n71.
- [15] Cochrane Collaboration, “Chapter 2: Determining the scope of the review and the questions it will address,” 2024. [Online]. Available: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-02>. [Accessed Apr. 03, 2025].
- [16] J. P. T. Higgins *et al.*, “The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials,” *BMJ*, vol. 343, Oct. 2011, Art. no. d5928, doi: 10.1136/bmj.d5928.
- [17] J. P. T. Higgins, S. G. Thompson, J. J. Deeks, and D. G. Altman, “Measuring inconsistency in meta-analyses,” *BMJ*, vol. 327, no. 7414, pp. 557–560, Sep. 2003, doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
- [18] T. A. Wadden *et al.*, “Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial,” *Nat. Med.*, vol. 29, no. 11, pp. 2909–2918, Nov. 2023, doi: 10.1038/s41591-023-02597-w.
- [19] L. J. Aronne *et al.*, “Continued Treatment with Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults with Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 331, no. 1, pp. 38–48, Jan. 2024, doi: 10.1001/jama.2023.24945.
- [20] NCT04844918, “A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with obesity disease,” ClinicalTrials.gov, 2021. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04844918>. [Accessed Apr. 03, 2025].
- [21] L. Zhao *et al.*, “Tirzepatide for Weight Reduction in Chinese Adults with Obesity: The SURMOUNT-CN Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 332, no. 7, pp. 551–560, Aug. 2024, doi: 10.1001/jama.2024.9217.
- [22] S. C. Morton, J. L. Adams, M. J. Suttrop, and P. G. Shekelle, “Introduction,” in *Meta-regression Approaches: What, Why, When, and How?*, Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2004. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43897/>. [Accessed Apr. 03, 2025].